Hayatın Kodlarını Okumak ve Değiştirmek

Ders Sunumu

Teradigma

Hayat Neden Bir "Kod Kitabı" Gibi Çalışır?

Her canlının hücrelerinde, kimyasal bir dille yazılmış ayrıntılı bir "kullanma kılavuzu" bulunur.

Madde Değil, Bilgi

Bu kılavuz, madde değil **bilgi** içerir

Dizilim Olmadan Anlamsız

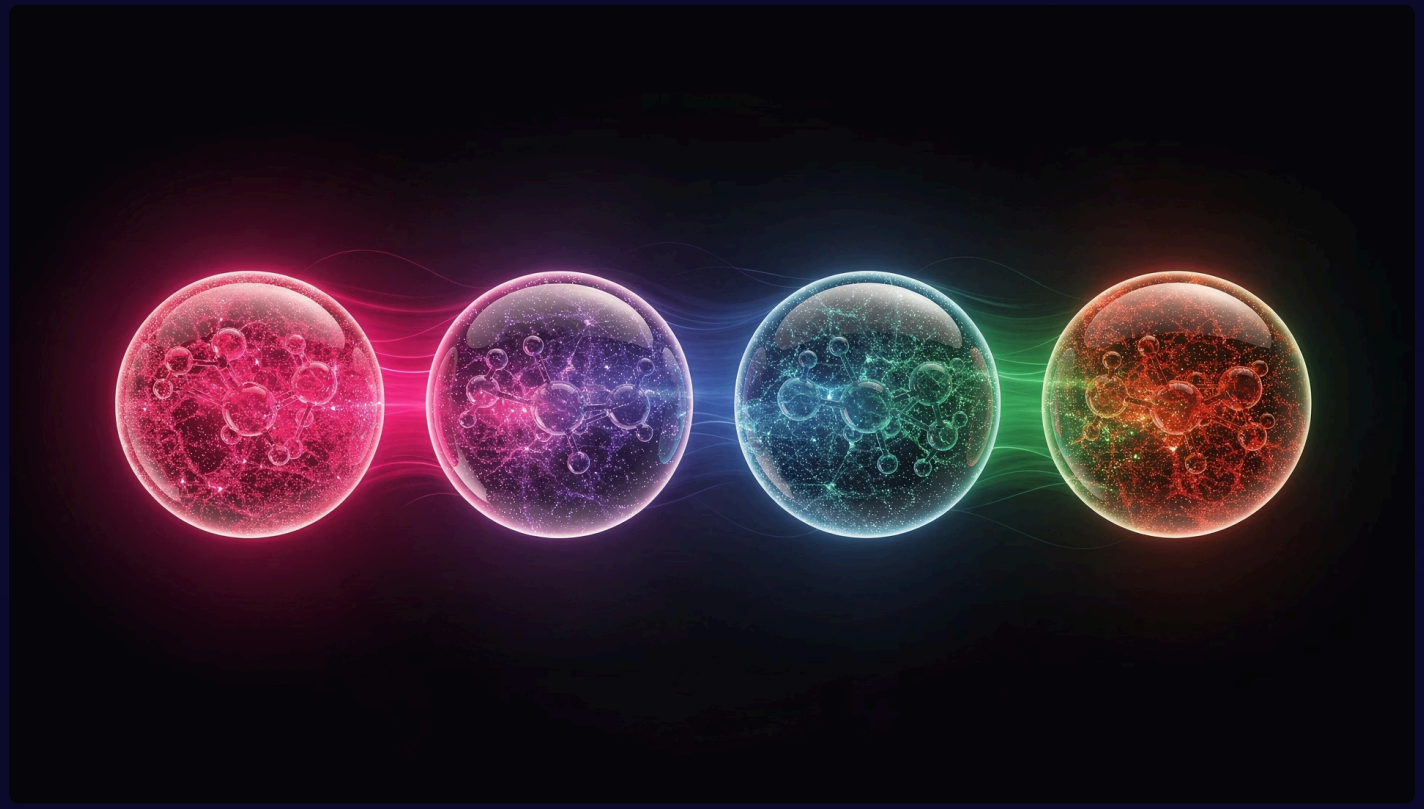
Kimyasal harfler, belirli bir dizilim olmadan anlamsızdır

Mananın Sırrı

Canlılığın sırrı mürekkepte değil, o mürekkeple yazılan *manadadır*

> Mürekkep ve kâğıt kendi başlarına bırakıldığında hiçbir zaman anlamlı bir cümle oluşturamaz. Peki ya bu kodu kim yazdı?

DNA: Dört Harfli Bir Alfabe



DNA (Deoksiribonükleik Asit), yalnızca dört kimyasal harften oluşan bir alfabeyle yazılmıştır: Adenin, Guanin, Sitozin, Timin.

Gen

Bu harflerin belirli sırayla dizilmesiyle **gen** adı verilen anlamlı "cümleler" oluşturulur

Protein

Her gen, vücudun işlevsel makineleri olan proteinlerin nasıl inşa edileceğine dair özel talimatlar taşır

DNA'dan Proteine: "Merkezi Dogma"

Hücre, DNA'daki talimatları okumak için "merkezi dogma" adı verilen sanatlı bir süreci işletir.

Ribozomlar bu talimatları okuyarak proteini inşa eder — bilginin maddeleştiği bu süreç, hücrenin en temel işleyiş ilkesidir.

İlk Keşif: Moleküler Makas ve Yapıştırıcı

Genetik mühendisliğindeki ilk adımlar, hücrenin kendi içindeki alet takımının keşfedilmesiyle atıldı.

Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri

Belirli harf dizilimlerini tanıyıp genetik metni o noktadan kesen moleküler "makaslar"

DNA Ligaz Enzimi

Kesilen boşluğa yeni bir metin parçası ekleyen moleküler "yapıştırıcı"

> İnsan bu aletleri icat etmedi; hücre adlı mükemmel atölyede zaten mevcut olan alet takımını keşfedip yeni bir amaç için kullanmayı öğrendi.

"Kes-Yapıştır" Yönteminin İlk Meyvesi: İnsülin

Rekombinant DNA teknolojisinin somut ilk uygulaması, insülin üretimidir.

01

Gen Aktarımı

İnsülin üretimini yönlendiren gen, "kes-yapıştır" yöntemiyle bakterilere aktarıldı

02

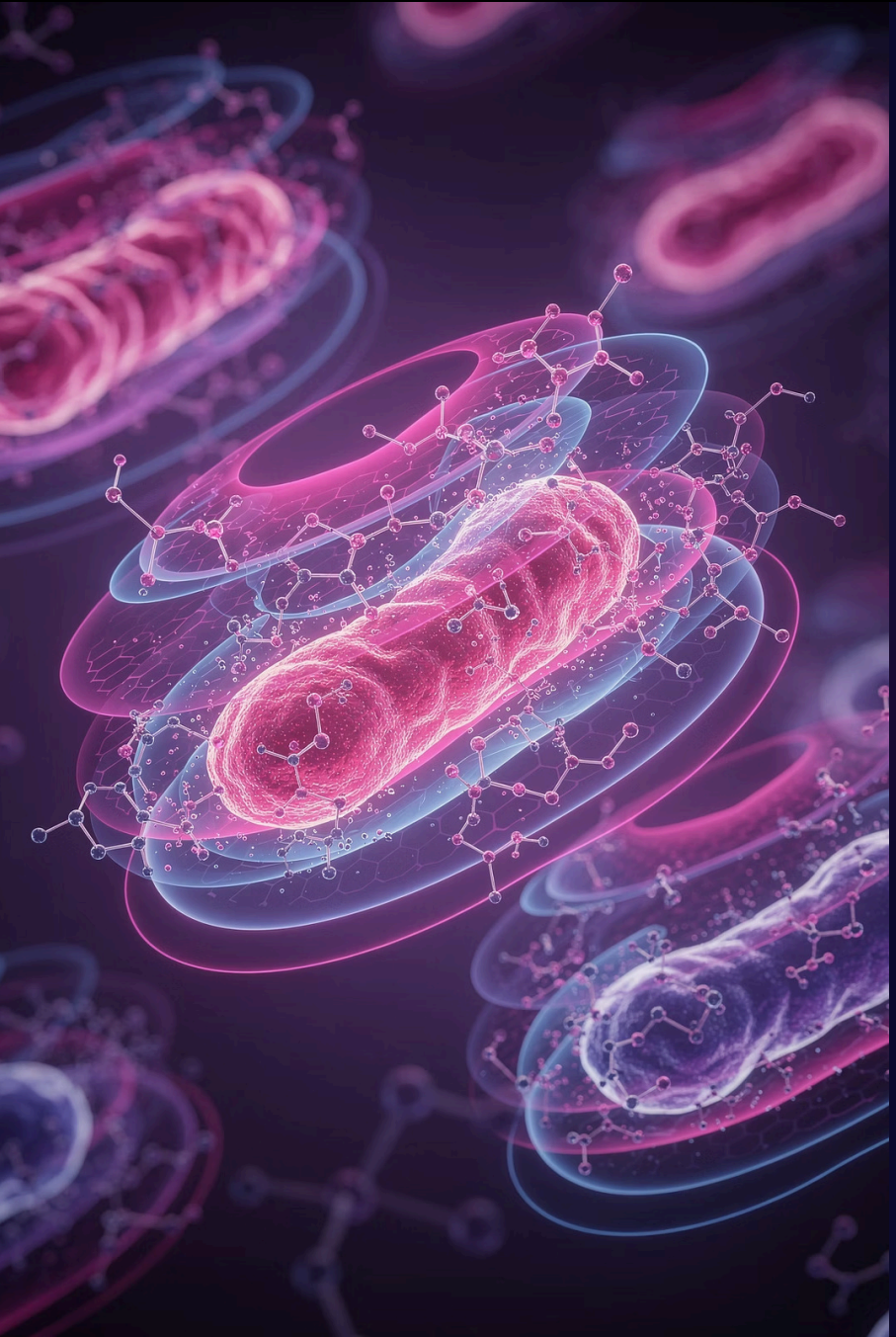
Programlama

Bakteriler, büyük miktarlarda insülin üretmek üzere programlandı

03

Hayati Çözüm

Diyabet hastaları için hayati bir çözüm ortaya çıktı



CRISPR Nedir? Bakterinin Savunma Sistemi

CRISPR-Cas9, bir insan icadı değil; bakterilerdeki olağanüstü bir savunma mekanizmasının keşfidir.

Güvenlik Sistemi

Bakteriyi istilacı virüslere karşı koruyan, programlanmış bir moleküler güvenlik sistemidir

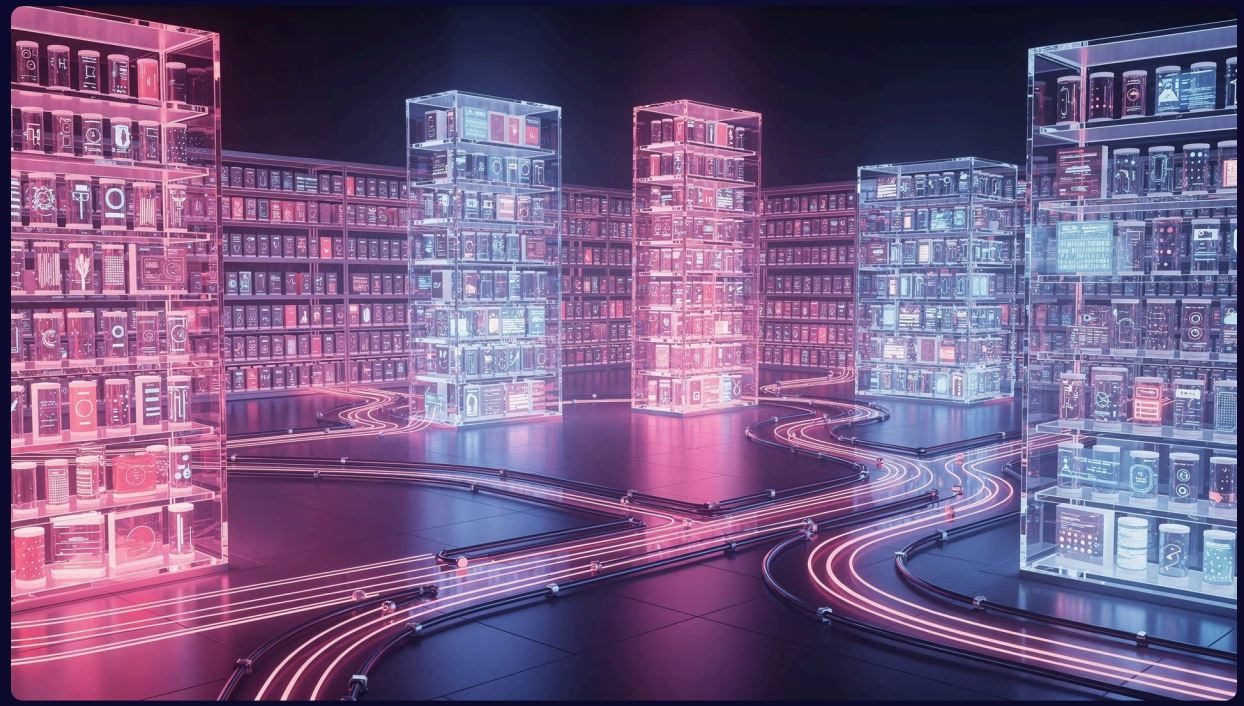
Entegre Yetenek

Veri depolama, bilgi işleme ve hassas mekanik eylemi bir arada gerçekleştirir

Derin Sorular

"Basit" bir bakteride bu kadar entegre bir sistem bulunması, bu sistemin kökeni hakkında derin sorular doğurur

CRISPR Nasıl Çalışır? — 1. Adım: Tanıma ve Kayıt



Bir virüs bakteriye saldırdığında sistem devreye girer.

→ Kesme

CRISPR sistemi, virüsün DNA'sından küçük bir parça keser

→ Kayıt

Bu parçayı kendi genetik kütüphanesine bir **"sabıka kaydı"** olarak ekler

→ Veri Depolama

Bu, gelecekteki saldırıları tanımak için bir veri depolama işlemidir

CRISPR Nasıl Çalışır? — 2. Adım: Hedefleme

Aynı virüs tekrar saldırdığında sistem saklanan kaydı kullanır.

01

Kopya Çıkarma

Depolanan sabıka kaydından bir kopya çıkarılır

02

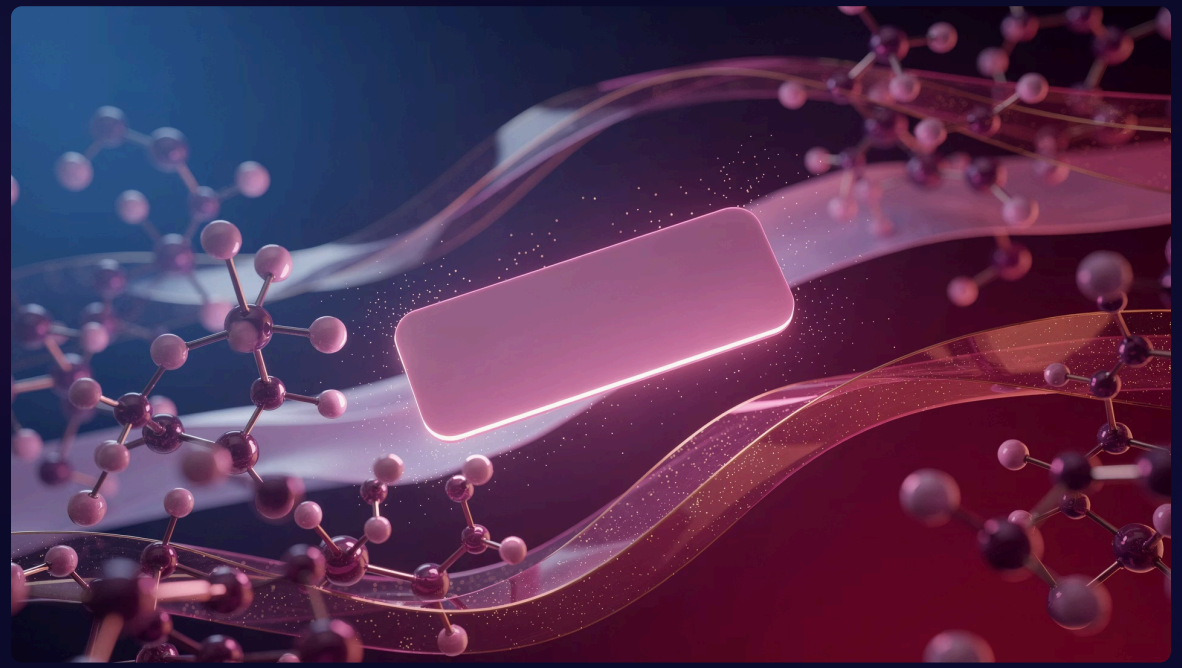
Adres Etiketi

Kılavuz RNA (gRNA) adı verilen bu kopya, bir "adres etiketi" gibi görev yapar

03

Hassas Tanıma

Kılavuz RNA, milyarlarca harf arasından yalnızca virüse ait dizilimi tanır



CRISPR Nasıl Çalışır? — 3. Adım: Etkisiz Hale Getirme

Kılavuz RNA, Cas9 proteinini doğru hedefe yönlendirir.

Cas9 Proteini

Cas9 proteini, "moleküler cerrah" olarak işlev görür

Çift Sarmallı Kırık

Hedef bulunduğunda virüsün DNA'sında çift sarmallı bir kırık (DSB) oluşturulur

Etkisiz Hale Getirme

Virüs etkisiz hale getirilir

Hücre Kırığı Nasıl Onarır?

Cas9'un açtığı kırık, hücrenin doğal onarım mekanizmalarıyla kapatılır.

NHEJ Yolu

Uçlar birleştirilerek gen işlevsiz bırakılır

HDR Yolu

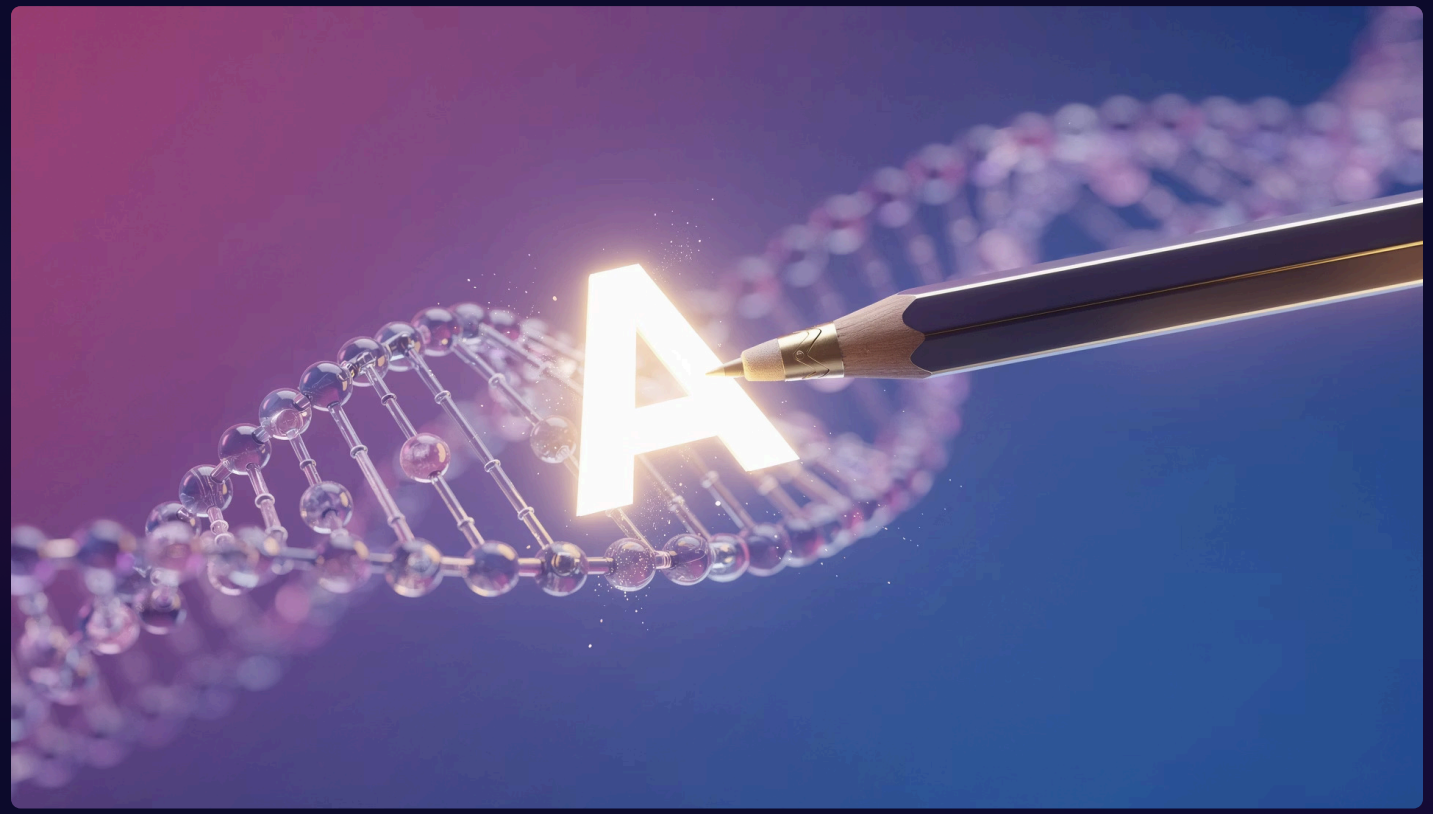
Dışarıdan verilen bir şablon kullanılarak hassas bir düzeltme yapılır

Sentetik Kılavuz RNA

Bilim insanları bu sistemi, virüs yerine kendi seçtikleri genin "adres etiketi" olan sentetik bir kılavuz RNA vererek kullanır

Baz Düzenleme: Silgili Kimyasal Kalem

CRISPR-Cas9'un DNA'da tam kırık oluşturması bazen istenmeyen risklere yol açabilir. Daha hassas yöntemler bu nedenle geliştirildi.



01

Sabitleme

DNA'yı kesme yeteneği köreltilmiş bir Cas9, metni hedef noktada sabit tutar

02

Dönüştürme

Ona bağlı başka bir enzim, tek bir kimyasal harfi silip onu başka bir harfe dönüştürür

03

Hassas Düzeltme

Sayfayı yırtmadan, yalnızca tek bir harfi düzeltir

Prime Düzenleme: "Bul ve Değiştir" Fonksiyonu

Prime Editing, bir kelime işlemcinin "bul ve değiştir" komutuna benzer şekilde çalışır.

1

Taşıma

DNA'yı kesmeyen bir Cas9 proteini; yanında doğru yazımı içeren bir RNA şablonu ve ters transkriptaz enzimi taşır

2

Çentik

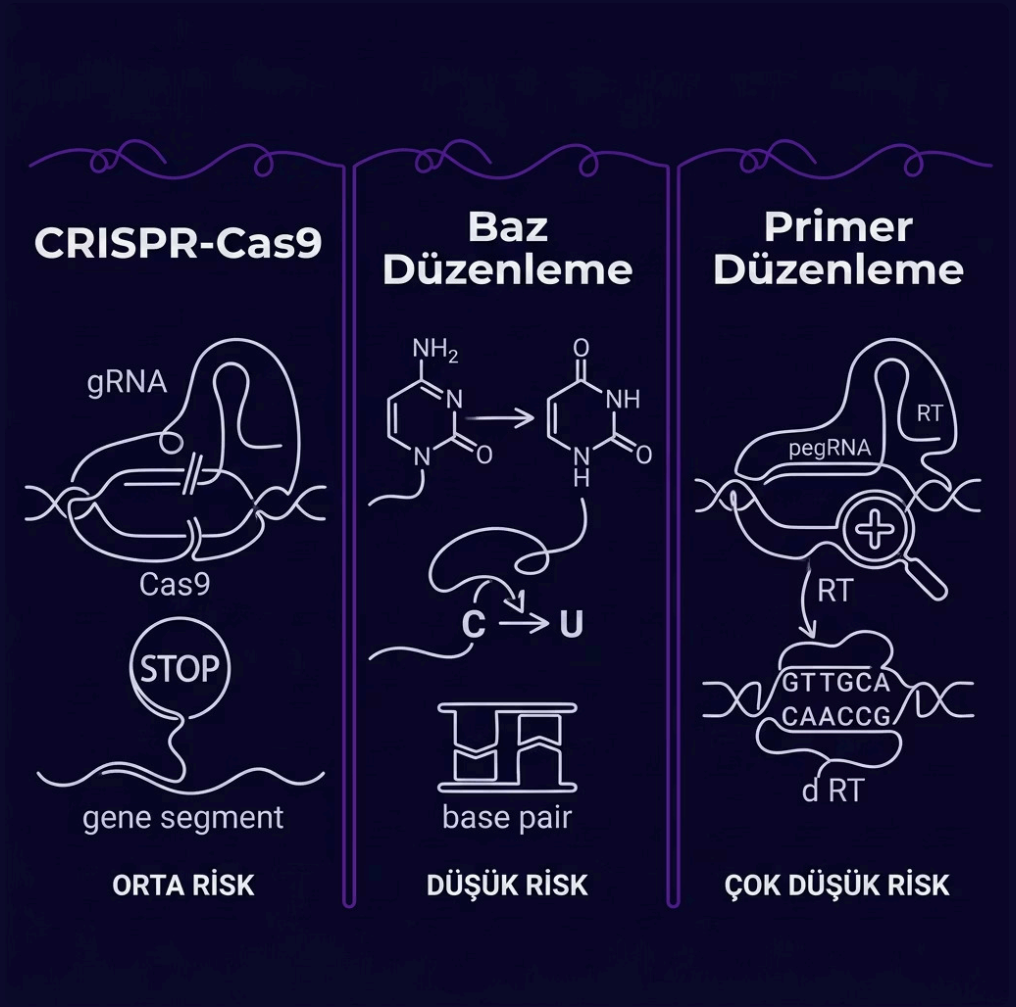
Hedef bölgeye ulaşıldığında DNA'nın yalnızca bir ipliğinde küçük bir çentik açılır

3

Yazma

RNA şablonu kullanılarak düzeltilmiş harfler doğrudan genomun içine yazılır

Üç Teknolojinin Karşılaştırması



CRISPR-Cas9

Sayfayı tamamen keser; geni susturmak veya değiştirmek için kullanılır, orta düzeyde risk taşır

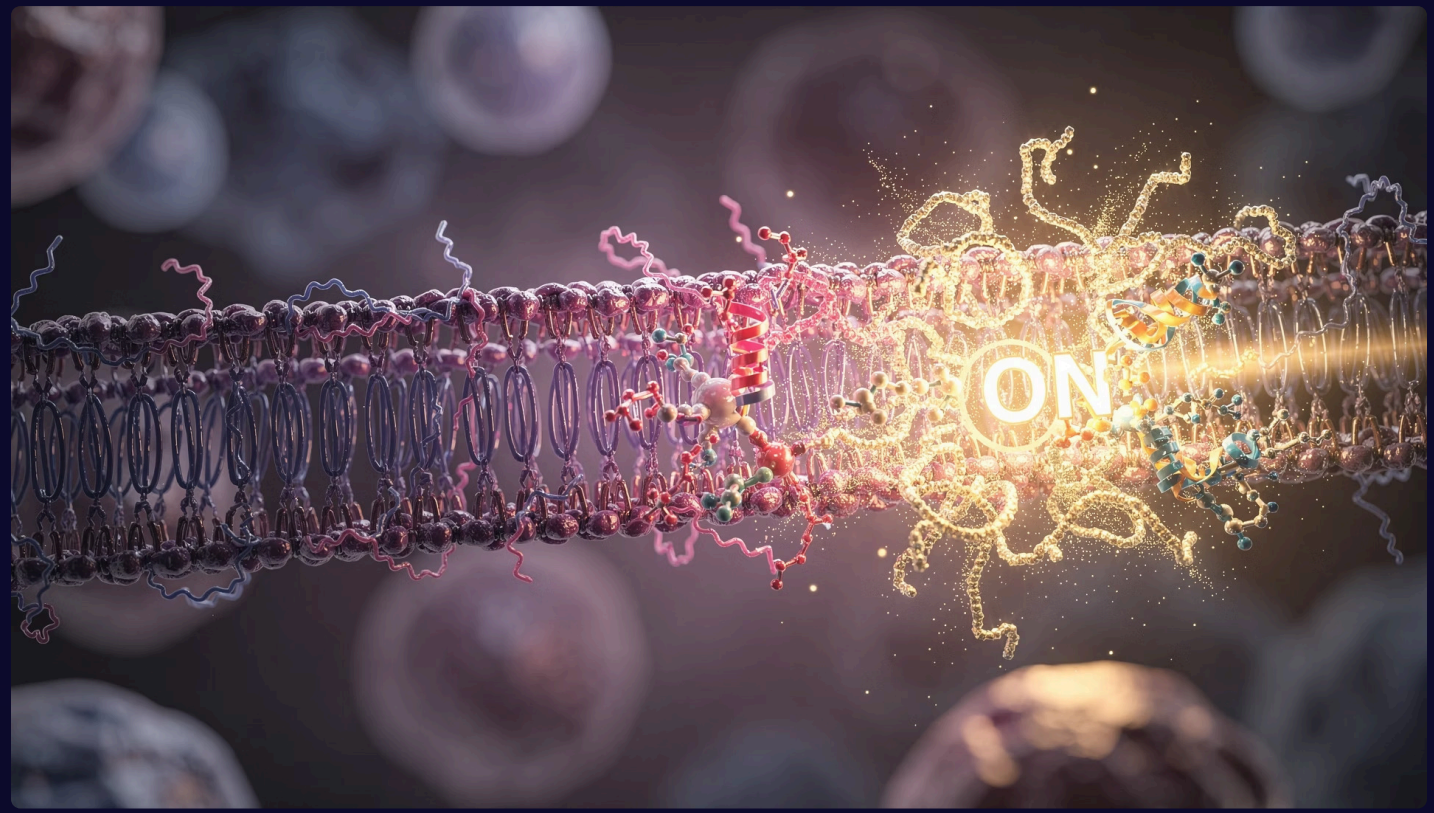
Baz Düzenleme

Sayfayı kesmeden tek bir harfi silip değiştirir; düşük risklidir

Prime Düzenleme

Hassas "bul ve değiştir" işlemi yapar; çok düşük risklidir

Casgevy: Genomdaki Uyuyan "B Planı"



Orak hücreli anemi ve β-talasemi için geliştirilen Casgevy tedavisi, genomun ne kadar çok katmanlı bir sistem olduğunu gösterir.

01

Kapatma Düğmesi

Doğumdan sonra **fetal hemoglobin** üretimi, BCL11A geni tarafından kontrol edilen bir "kapatma düğmesiyle" durdurulur

02

Müdahale

Casgevy tedavisinde CRISPR-Cas9, yalnızca kan kök hücrelerinde bu kapatma düğmesini etkisiz hale getirir

03

Yeniden Üretim

Vücut, sanki hiç kapatılmamış gibi, fetal hemoglobini yeniden üretmeye başlar

Casgevy'nin Bize Söyledikleri

Bu tedavinin başarısı, genomun yapısı hakkında önemli gerçekleri ortaya koyar.

Yedek Programlar

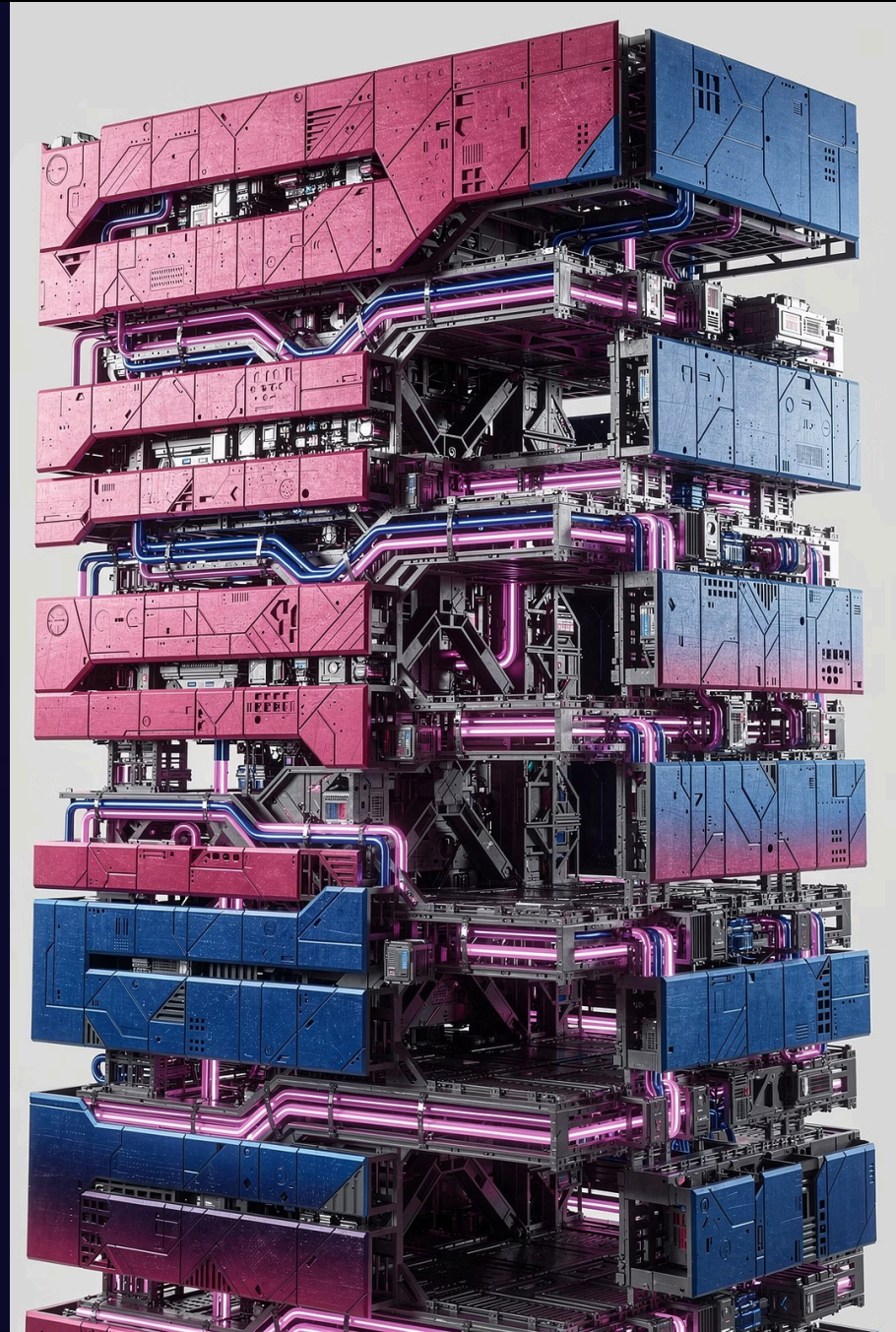
Genomda yedek programlar, alternatif yollar ve açılıp kapatılabilen gelişimsel anahtarlar bulunur

Uyuyan B Planı

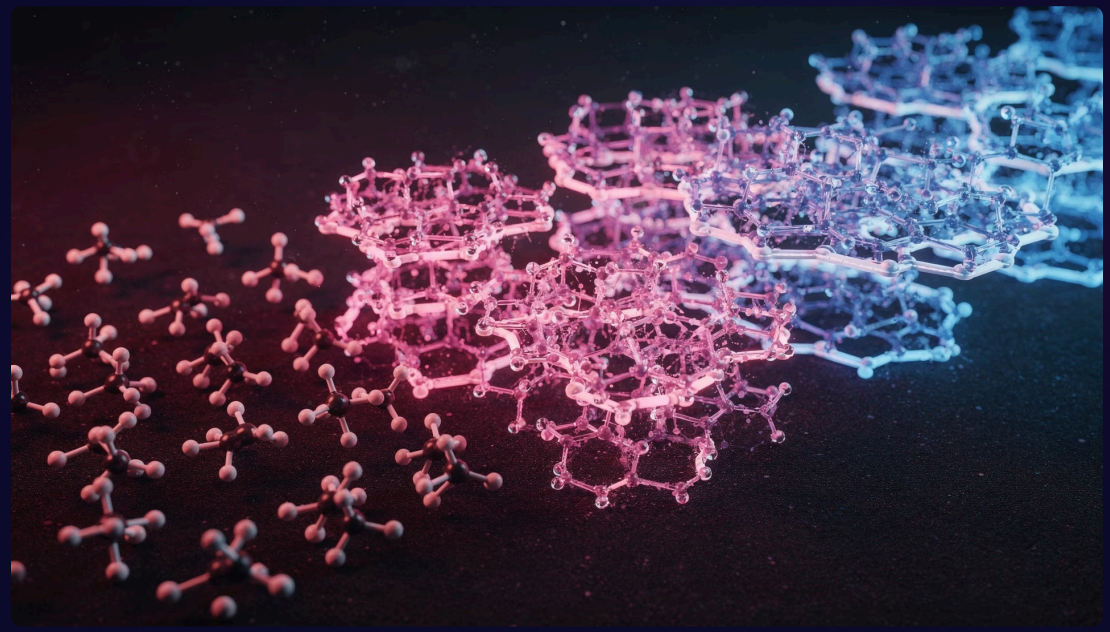
Vücut, hayat boyu içinde uyuyan ama tamamen işlevsel bir "B planı" taşır

Tasarıma İşaret

Bu tür modüler bir yapı ve öngörü, rastgele süreçlerle açıklanması güç bir tasarıma işaret eder



Hammadde ile Sanat Arasındaki Derin Fark



DNA'yı oluşturan nükleotidler tek başlarına incelendiğinde basit, cansız kimyasal bileşiklerdir.

Bilgi Ortaya Çıkar

Hammaddede (nükleotidler) asla bulunmayan bilgi ve işlev, onlardan inşa edilen sanat eserinde (gen, protein, hücre) ortaya çıkar

Mürekkep ve Kâğıt

Bir şişe mürekkep ve bir yığın kâğıt, kendi başlarına bırakıldıklarında hiçbir zaman anlamlı bir kullanma kılavuzu oluşturamaz

Temel Soru

Öyleyse bu bilgi nereden gelmiştir?

CRISPR: Programlanabilir Bir Moleküler Makine

CRISPR sistemi, akıllı tasarımın açık bir göstergesidir.

Tesadüf Değil

Toprakta, verilen bilgiye göre belirli hedeflere gidip hassas operasyonlar yapabilen mikroskobik bir robot bulsaydık, hiçbirimiz onun tesadüfen oluştuğunu iddia etmezdik

Tam Olarak Budur

CRISPR tam olarak budur: biyolojik yapıya yerleştirilmiş, bilgiyle yönlendirilen programlanabilir bir moleküler makine

Kanıt

Ona yeni bir adres etiketi vererek yönlendirebilmemiz, onun zaten programlanabilir olduğunun kanıtıdır

Prime Editing ve Orijinal Metin

Prime Editing, üzerinde çalıştığı genomun yapısı hakkında çarpıcı bir gerçeği açığa çıkarır.

Kum Yığını Değil

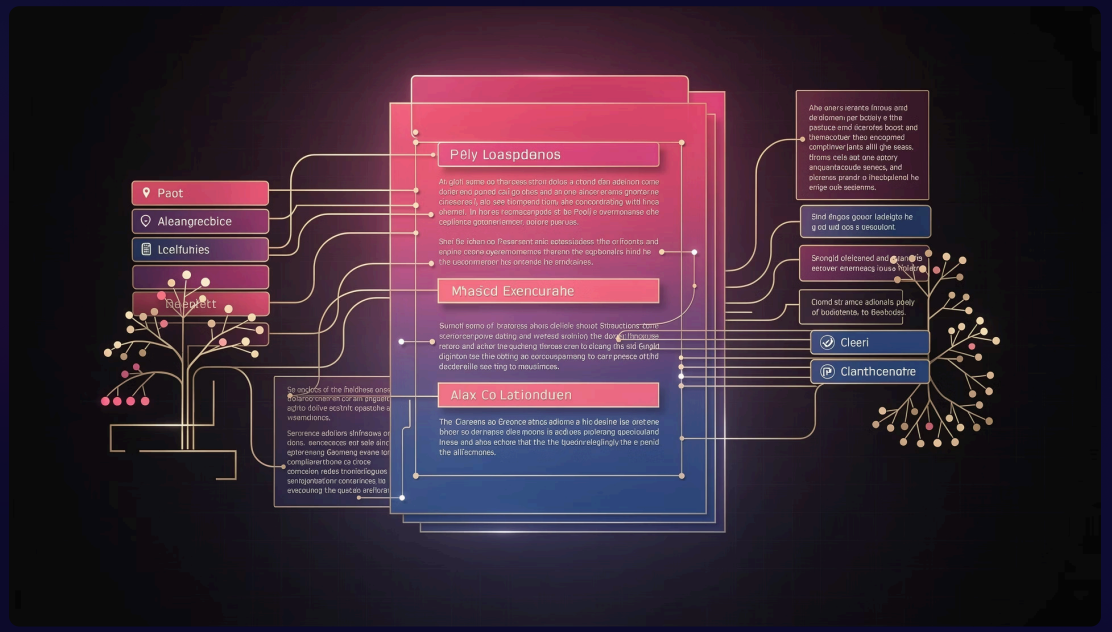
Bir "bul ve değiştir" yazılımı, rastgele bir kum yığınını düzenleyemez

Formatlanmış Belge

Yalnızca önceden belirli bir dil ve gramer kuralına göre formatlanmış bir belgeyi düzenleyebilir

En Güçlü İspat

Genomun bu kadar hassas biçimde düzenlenebilir olması, onun anlamlı ve kurallı bir dille yazılmış bir metin olduğunun en güçlü ispatıdır



Genom Kütüphanesinde Tefekkür Gezintisi

Her hücremiz, muazzam bir şehre benzer.

DNA

Trilyonlarca ciltlik dev bir kütüphane

RNA Molekülleri

Sayfaların kopyalarını taşıyan kütüphaneciler

Proteinler

Planlara göre inşa edilen işçiler ve makineler

CRISPR

Kütüphaneyi dış tehditlere karşı koruyan güvenlik sistemi

Peki Bu Kütüphaneyi Kim Yazdı?

Bu muhteşem sistem karşısında akla kaçınılmaz olarak şu sorular gelir:

Kusursuz Mekanizma

Milyarlarca harfi, trilyonlarca kopyada, nesiller boyu hatasız biçimde kopyalayan bu kusursuz mekanizmayı kim kurdu?

İlim ve Kudret

Biz en gelişmiş teknolojimizle yalnızca bir kelimeyi düzeltmeye çalışırken, bu kütüphanenin tamamını yoktan var eden ilim ve kudret hakkında bu durum bize ne söyler?

> Hayatın milyarlarca harften oluşan bu muazzam kütüphanesini yazan bir Kalem olduğu apaçıkken, insana düşen payın o kütüphanedeki bazı kelimelerin yerini değiştirmekten ibaret olduğu anlaşıldığında, tefekkür için ne kadar geniş bir kapı açılır.